



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1743332 A3

(51)5 A 61 K 9/22, 31/44

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

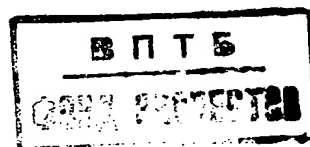
К ПАТЕНТУ

1

(21) 4202349/14  
(22) 10.04.87  
(31) 8601624-3  
(32) 11.04.86  
(33) SE  
(46) 23.06.92. Бюл. № 23  
(71) Актиеболагет Хассле (SE)  
(72) Карл-Эрик Леннарт Фалк,  
Свен Морган Хугоссон, Адам Росински  
и Джон Альберт Сьерген (SE)  
(53) 615.45(088.8)  
(56) Заявка № 60- 274785, кл. А 61 К 31/195,  
опублик. 18.06.87.

2

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТАБЛЕТОК  
(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности. Цель - повышение биодоступности действующего вещества. Способ получения таблеток заключается в том, что замещенные дигидропиридины фелодипин или нифедипин растворяют в полутвердом или жидком неионном солюбилизаторе, представляющем собой сложные эфиры сложных кислот, гидрированного касторового масла с оксизтилированным глицерином и сложные эфиры полиэтоксилированных жирных кислот в определенном соотношении, смесь гранулируют с гидрофильным гелем гидроксипропилметилцеллюлозой и таблетуют. 1 табл.



Изобретение относится к химикофармацевтической промышленности и касается получения таблеток.

Целью изобретения является повышение биодоступности действующего вещества.

Пример 1. Состав содержит:

Фелодипин	10
Сложный эфир жирных кислот гидрированного касторового масла с оксизтилированным глицерином (Сremophor RH-40)	90
Фосфат кальция	250
Гидроксипропилметилцеллюлоза	250
Ксантановая смола	25
Гуаровая смола	25
Стеарилфумарат натрия	13

Состав формуют в таблетки с гидрофильной матрицей, содержащие 10 мг фелодипина на 1 таблетку.

Таблетки получают следующим образом.

Фелодипин растворяют в Сremophor RH-40 и полученный раствор тщательно смешивают с носителем, гидроксипропилметилцеллюлозой, ксантановой смолой, гуаровой смолой и фосфатом кальция. Смесь гранулируют с этанолом и сушат. В качестве lubricанта прибавляют стеарилфумарат натрия и получают таблетки прессованием в таблетующей машине.

Пример 2. Состав содержит:

Фелодипин	10
Сremophor RH-60	90
Силикат алюминия	100

(19) SU (11) 1743332 A3

BEST AVAILABLE COPY

Парафин	80
Гидроксипропилцеллюлоза	7,4
Стеарилфумарат натрия	5,0

Состав по примеру 2 формуют в таблетки с контролируемым выходом типа инертной пористой матрицы, содержащие 10 мг фелодипина на таблетку.

Таблетки получают следующим образом.

Фелодипин растворяют в Cremophor RH60 и полученный раствор тщательно смешивают с носителями, силикатом алюминия и парафином. Смесь гранулируют с раствором гидроксипропилцеллюлозы в этаноле и сушат. В качестве lubricанта прибавляют стеарилфумарат натрия и получают таблетки прессованием в таблетирующей машине. По данным испытаний *in vitro* достигается контролируемое выделение фелодипина, а именно 50% выделяется через 2 ч и 100% — через 6 ч.

Пример 3. Состав содержит:

Фелодипин	20
Cremophor RH 40	100
Поливинилпирролидон	66,5
Микрокристаллическая целлюлоза	62
Маисовый крахмал	29,5
Лактоза	157
Этилцеллюлоза	36
Гидроксипропилцеллюлоза	12
Желатиновые капсулы	

Состав по примеру 3 формуют в капсулы с контролируемым выделением, содержащие 20 мг фелодипина на 1 капсулу.

Капсулы получают следующим образом. Фелодипин растворяют в Cremophor и полученный раствор тщательно смешивают с носителем, поливинилпирролидоном, целлюлозой, маисовым крахмалом и лактозой. Смесь смачивают водой и сферонизуют. Полученные гранулы сушат и просеивают, используя фракции 0,71–1,12 мм. Гранулы покрывают этилцеллюлозой, растворенной в смеси метиленхлорида и этанола. Покрываемые гранулы вводят в твердые желатиновые капсулы.

Пример 4. Состав содержит:

Фелодипин	20
Mjrj 51	120
Гидроксипропилметилцеллюлоза	200
Микрокристаллическая целлюлоза	20
Лактоза	167
Стеарилфумарат натрия	10,5

Состав по примеру 4 формуют в таблетки контролируемого выделения, содержащие 20 мг фелодипина на 1 таблетку. Таблетки получают аналогично примеру 1.

Пример 5. Состав содержит:

Нифедипин	20
Cremophor RH 40	50
Гидроксипропилметилцеллюлоза	70
Гидроксипропилметилцеллюлоза 2910,6 Sp	160
Микрокристаллическая целлюлоза	6
Лактоза	56
Силикат алюминия	94
Стеарилфумарат натрия	10

Состав по примеру 5 формуют в таблетки с гидрофильной матрицей, содержащие 20 мг нифедипина на 1 таблетку. Таблетки получают аналогично примеру 1.

Пример 6 (сравнительный). Следующие пример иллюстрирует сравнительные таблетки, используемые в испытаниях *in vitro*.

Состав содержит:

Фелодипин	25
Лактоза	250
Метилцеллюлоза	0,5
Поливинилпирролидон	1,5
Стеарат магния	3

Состав по примеру 6 формуют в быстрорастворимые обычные таблетки, содержащие 25 мг фелодипина на 1 таблетку.

Таблетки получают следующим образом.

Фелодипин измельчают до микронных размеров частиц и смешивают с лактозой и метилцеллюлозой. Смесь гранулируют с водой и сушат. Прибавляют поливинилпирролидон и стеарат магния и массу прессуют в таблетки.

Пример 7. Состав содержит:

Этилцеллюлоза № 10	34
Полиэтиленгликоль 6000	41,8

Состав по примеру 7 формуют в капсулы контролируемого выделения, содержащие 10 мг фелодипина на 1 капсулу.

Капсулы получают следующим образом.

Фелодипин измельчают до микронных размеров частиц и тщательно смешивают с носителем, маннитом, метилцеллюлозой, поливинилпирролидоном и целлюлозой. Смесь увлажняют водой и сферонизуют. Полученные гранулы сушат и просеивают, отбирая фракцию 0,71–1,12 мм. Гранулы покрывают этилцеллюлозой и полиэтиленгликолем, растворенными в смеси метиленхлорида и изопропилового спирта. Покрываемые гранулы вводят в твердые желатиновые капсулы.

Биофармацевтические испытания.

Шести здоровым мужчинам вводят единичную дозу, равную 20 мг фелодипина, в виде рецептуры пролонгированного действия по изобретению. Концентрацию фелодипина в плазме сравнивают с

концентрациями в плазме после введения единичной дозы в виде быстрорастворимой таблетки, содержащей 25 мг фелодипина. Рецептуры по изобретению дают более низкий пик концентрации в плазме, чем быстрорастворимая таблетка, дающая нежелательный высокий пик.

Значения площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (АИС) для времени от 0 до бесконечности даны в таблице.

Как видно из таблицы, биоусваиваемость фелодипина не снижается при использовании составов с контролируемым выделением.

Описанные примеры иллюстрируют преимущества предлагаемых составов по сравнению с известными, где все составы содержат одинаковый активный агент. При соблюдении активного соединения, имеющего очень низкую растворимость, можно получать таблетки, имеющие более постоянный профиль концентрации в плазме без нежелательных высоких пиков. Кроме того, эффект наблюдается в течение более длительного времени. При введении в составы лекарств с очень низкой растворимостью

часто наблюдается снижение биоусваиваемости. В изобретении предлагается способ получения рецептур с контролируемым выделением лекарств очень низкой растворимости, обладающих указанными выше преимуществами без какого-либо существенного уменьшения степени биоусваиваемости.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения таблеток путем смешения замещенного дигидропиридина со вспомогательными веществами и таблетирования, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, с целью повышения биоусвояемости действующего вещества, замещенный дигидропиридин, нифедипин или фелодипин растворяют или диспергируют в полутвердом или жидком неионном солюбилизаторе, представляющем собой сложные эфиры сложных кислот, гидрированного касторового масла с оксиэтилированным глицерином и сложные эфиры полиэтоксилированных жирных кислот в количестве 1:2,5 до 1:9 относительно активного вещества и смесь гранулируют с гидрофильным гелем – гидроксипропилметилцеллюлозой.

Пример	Доза, мг	АЧС/дозу, нмоль · ч <sup>-1</sup> л · мг <sup>-1</sup>
Сравнительный		
6	25	7,2
1	20	8,8
4	20	7,4

BEST AVAILABLE COPY

30

35

Редактор Н.Гунько      Составитель А.Модль  
Техред М.Моргентал      Корректор Н.Ревская

Заказ 2296      Тираж      Подписное  
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101